

The Delphion  
Integrated  
View

Purchase Document: Other Views:  
[More choices...](#) [Derwent...](#)

## INPADOC Record

Title: KR9603605B1: PROCESS FOR PREPARING ORAL OMEPRAZOLE

Country: KR Republic of Korea

Kind: B1 Examined Patent Application, Second Publication; since 970930 Granted Patent

Inventor(s): JUNG, KYE - JONG, Republic of Korea  
CHON, INN - KOO, Republic of Korea  
INN, SANG - HWAN, Republic of Korea [No Image](#)

Applicant/Assignee  
[Inquire Regarding Licensing](#)

Issued/Filed Dates:

Application Number:

IPC Class:

ECLA Code:

Priority Number(s):

Abstract:



The composition for oral dosage containing omeprazole (I) is comprising hydroxypropyl beta-cyclodextrin (II) as soluble carrier, trometamin (III) or sodium hydroxide as alkalizing agent and moisture proof agent as 0.5-2, 0.5-2, 0.3-2 part to 1 part of (I). This formulation which has the characteristics as 95% dissolving within 1 minute consists of (1) dissolving (I) in ethanol, (2) dissolving (II) in water or ethanol, (3) dissolving (III) in water or ethanol, (4) mixing them and drying.

Family:

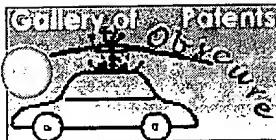
**none**

Under Abstract Info:

DERABS C1999-139592 DERABS C1999-139592

View All References:

No patents reference this one



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 특허공보(B1)

(51)○Int. Cl.	(11) 등록번호	특1996-0003605	
A61K 31 /415	(24) 등록일자	1996년03월20일	
A61K 31 /44			
(21) 출원번호	특1992-0017403	(65) 공개번호	특1994-0006585
(22) 출원일자	1992년09월24일	(43) 공개일자	1994년04월25일
(73) 특허권자	영진약품공업주식회사 김생기 서울특별시 성동구 성수동 2가 277-58		
(72) 발명자	첨계준 서울특별시 강남구 대치동 미도아파트 107-1404 전인구 서울특별시 노원구 삼계 7동 757 한양아파트 3-1203 인상환 서울특별시 종로구 연복동 148-4 허상문		
(74) 대리인			
설명문 : 이필현 (본자공보 제4370호)			
(54) 경구용 오메프라졸 약제의 코어 조성물을 제조하는 방법			

요약

내용 없음.

분석서

[발명의 명칭]

경구용 오메프라졸 약제의 코어 조성물을 제조하는 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 경구용 오메프라졸(omeprazole) 약제의 코어 조성물을 제조하는 방법에 관한 것으로서, 더욱 살세하게는 난용성인 오메프라졸의 용출성과 안정성을 향상시킴으로써 경구용 장용성 약제의 코어 조성물로 유용하게 사용할 수 있도록 경구용 오메프라졸 코어 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

최근 H-K<sub>ATPase</sub> 억제효과로 위산분비를 강력히 억제할 수 있는 오메프라졸 및 그衍 또는 기타의 벤조이미다졸 유도체들이 소화성 궤양치료에 응용되고 있으며, 이를 화합물들은 강력하고 지속적인 위산분비 억제효과를 가지고 있어서 기존의 H<sub>2</sub> 수용체 차단제를 대신하는 새로운 소화성 궤양치료제로 각광받고 있다.

그러나, 이러한 벤조이미다졸 유도체들은 일반적으로 물에서의 습윤성과 융해성이 매우 나쁘고, 수용액 및 용융상태에서 쉽게 변색을 일으키며 분해가 매우 빠르기 때문에 경구용 제제화가 매우 어렵다. 특히 오메프라졸은 물에 거의 녹지 않으며 산성 수용액중에서 매우 빠르게 반응으로 매우 빨리 분해되며 중성용액에서도 분해되기 쉽다.

또한 오메프라졸은 25°C의 조건에서, pH 4 이하에서의 반감기는 약 7분, pH 7에서의 반감기는 약 38시간, 반면에 알칼리 영역인 pH 10에서의 반감기는 약 85일로 산성이 강할수록 매우 불안정해지고, 알칼리성이 커질수록 분해가 지연되며 더욱 고체상태에서도 흡습에 의해 변색과 함께 함량저하를 일으키는 특성을 가지고 있다.

한편, 대한민국 특허공고 제87-1005호에는 오메프라졸을 염염태로 제조하여 안정화시키는 방법이 기술되어 있고, 대한민국 특허공개 제87-9117호, 제87-9718호에는 알칼리성 물질을 첨가하여 오메프라졸을 안정화시키는 방법이 기술되어 있다.

또한, 대한민국 특허공개 제90-2010호에는 특질의 열기성 아미노산을 첨가하여 오메프라졸 약제의 코어 성분을 안정화시키는 방법이 제안되어 있다.

일반적으로 난용성 약물의 용출이 축수의 물속단계가 된다는 점에서 조성물로부터 주약의 용출성은 오메프라졸과 같이 물에 거의 녹지 않는 약물인 경우에는 이의 용출증대가 제제의 품질을 좌우하는 중요한 요소가 되고 있다.

이런 관점에서 물때 상기의 기술들은 알칼리성 물질을 오메프라졸과 단순히 혼합하여 오메프라졸의 안정화를 도모한 것이므로, 안정화를 위하여 많은 양의 알칼리화제가 요구됨과 동시에 경구투여시 소장에서 신속히 용출되지 못하는 결점을 가지고 있다.

또한, 베타-시클로덱스트린을 이용한 오메프라졸의 안정화는 독일연방공화국 특허공개 DE342778A1에 제안되어 있으나, 그 제조방법은 잠시간의 제조과정을 요구하며, 이 방법만으로는 제조공정중의 분해를 막을 수 없음 뿐만 아니라, 이 조성을 만으로는 잠기간의 보관시에 외계 수분의 흡습과 자체 함유수분의 존재로 변색 및 분해를 막을 수 없어서 안정한 오메프라졸제제를 얻을 수 없다.

이에 본 발명자들은 오메프라졸이 상기와 같이 종래 기술들에서 나타난 문제점을 해소하고자 오랫동안 연구한 결과 알칼리화제와 수용성 담체를 이용한 3성분의 고체 분산체를 제조하면 신속히 오메프라졸을 용출시키면서 안정성도 증대된 경구용 장용성 오메프라졸 약제의 코어 조성을 효과적으로 제조할 수 있다는 것을 알게되어 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명은 오메프라졸 경구용 제제를 제조하는데 사용되는 코어 조성물을 있어서, 높은 안정성을 가지면서 소장에서 신속하게 용출될 수 있도록 개선된 새로운 형태의 경구용 오메프라졸 약제의 코어 조성을 제공하는데 그 특적이 있다.

이하, 본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명은 오메프라졸을 유효성분으로 하고, 여기에 안정화 성분을 혼합시켜서 경구용 오메프라졸 약제의 코어 조성을 제조함에 있어서, 유효성분인 오메프라졸에 안정화 성분으로서 베타-시클로덱스트린 또는 그 유도체와 트로메타민 또는 수산화나트륨등에서 선택된 알카리 화합물을 첨가 혼합시켜서 고체 분산체로 제조함을 그 특징으로 한다.

이하 본 설명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명은 오메프라졸의 안정화 성분으로 베타-시클로덱스트린 또는 그 유도체와 알칼리 화합물을 첨가하여 고체분산체를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 오메프라졸을 정제수, 에탄올 또는 그 혼합용액 등의 용제에 녹이고, 역시 정제수 또는 에탄올 등에 녹인 알칼리화제및 베타-시클로덱스트린 또는 그 유도체를 첨가하고 교반시킨 후 간접건조기, 분무건조기 또는 동결건조기 등으로 건조하여 3성분으로 균일한 고체 분산체를 얻는다.

이렇게 얻어진 고체분산체는 안정한 상태이긴 하지만 보관중 수분침투에 대한 경시보존 안정성을 향상시키기 위하여 방습제를 첨가하여 사용할 수 있다. 이때 방습제로는 산화마그네슘이나 탄산마그네슘을 단독으로 사용할 수 있으나 혼합사용 할 수도 있다.

본 발명에 있어서 사용되는 베타-시클로덱스트린은 글루코스 7개가 원상으로 결합된 올리고당으로 경구 투여시 인체에 무해하며 흡상의 소수성 공동내에 약물분자 또는 약물분자의 구조의 일부를 포집하여 난용성 약물의 용해성 및 생체내 이용

를 향상, 불안정한 악화의 안정화, 액상물질의 분체화, 자극성 및 날개의 개선 등에 이용되고 있는 물질로서, 본 발명에 사용할 수 있는 베타-시클로덱스트린의 유도체로는 예컨대 하드록시프로필 베타-시클로덱스트린이 사용될 수 있다. 본 발명에 따르면 베타-시클로덱스트린 또는 그 유도체의 그 첨가량은 오메프라졸 1㎤에 대하여 0.5~2㎤로 사용하는데, 첨가량이 0.5㎤ 미만이면 오메프라졸의 용출증대와 충분한 안정화 효과를 얻는데 문제가 있고 2㎤를 초과하면 단위질제나 과립의 부피증대로 실제생산에 문제가 따른다.

또한 본 발명에 사용되는 알칼리 화합물을 트로메타민 또는 수산화나트륨이 사용되고 그 첨가량은 0.5~2㎤ 사용하는데, 그 첨가량이 0.5㎤ 미만이면 충분한 알칼리성을 띠지 못하므로 안정화 되지 못하여 반응기가 단축되어 2㎤를 초과하면 강한 알칼리성으로 인하여 인체투여시 자극등을 일으킬 우려가 있다.

본 발명에 있어 사용되는 방울제는 오메프라졸 코어 전체 조성을 1㎠량부에 대하여 0.3㎠량부 내지 2㎠량부를 첨가하는 것이 좋고, 그 사용량이 과다하면 과립제 또는 점제로의 성형성과 크기에 문제가 발생되어 너무 적으면 방출효과가 감소된다.

본 발명에서는 강압가열건조, 분무건조법에 의해 고체분산체 형태로 제조하므로 쌀에 의한 오메프라졸의 분해를 방지하고, 제조후 장기간의 보존 및 유통과정중의 안정성 유지에도 기여할 수 있도록 수산화나트륨, 트로메타민등의 알칼리화제를 함유하고 있어서 제조중이나 장기간의 보존중에도 안정하다. 이러한 오메프라졸 고체분산체는 베타-시클로덱스트린 및 그 유도체의 높은 친수성이 있어 습윤성이 크고 분산된 오메프라졸의 입자크기가 단분자 내지는 클로이드 크기로 물리적인 분쇄법으로는 달성할 수 없는 크기이기 때문에 표면적이 확대화되어 오메프라졸의 속출출성을 제공하는 특징이 있다.

즉, 종래의 분쇄법으로는 오메프라졸을 분쇄하는 경우 일어지는 입자크기에는 한계가 있으며 미분화 될수록 발생하는 열에 의한 분해가능성과 부착, 응집성이 커져 분쇄효과가 감소하는 경향이 있다. 또 응집성이 커지면 오메프라졸의 습윤성과 분산성을 높여 용출률을 저하시킨다.

그러나 본 발명의 시클로덱스트린 고체분산체는 입자크기를 한계 입자크기로 감소시킴과 동시에 위장관액에서의 습윤성과 분산성을 높여 속출출성을 확보할 수 있다.

또한 첨가된 알칼리화합물이 기존의 방법과 같이 단순한 입자의 충합이 아니라 단분자 내지는 클로이드상으로 분산되어 있어서 적은 양으로도 전체 고체분산체에 알칼리활성을 제공하여 중래보다 무수한 안정화를 효과적으로 이루할 수 있다.

그리고 함유된 방울제로 인하여 외부환경에 의한 인출시에도 저항성이 높고 안정한 오메프라졸 조성을 유지할 수 있다.

한편, 본 발명에서 안정화 성분으로 베타-시클로덱스트린만 사용하게 되면 제조공정중 및 보관중의 수분 및 열에 의한 영향을 받으므로 좋지 못하고, 또 알카리 화합물을 사용하게 되면 제조용기로부터 고체분산체의 수득이 어렵고 일할리화제로 인하여 조제, 인출의 업려가 있어서 좋지 못하다.

따라서, 본 발명은 유효성분인 오메프라졸에 베타-시클로덱스트린 또는 그 유도체와 알칼리화제를 함께 사용하면서 고체분산체 형태로 코아 조성을 제조하므로써 위 두 성분이 상호작용을 일으켜서 기존의 어느 것보다도 안정하고 용출성이 높은 고체분산체를 얻을 수 있다.

위와 같이 본 발명의 방법으로 제조한 3성분계 고체분산체는 오메프라졸, 베타-시클로덱스트린 또는 그 유도체, 알칼리화제의 3성분이 단분자적 내지는 클로이드상으로 분산되어 있기 때문에 기존의 방법, 즉 안정화제로서 인산일수소나트륨 또는 염기성 아미노산 등을 첨가하여 제조한 것보다 안정도가 월등히 증가하였으며, 용출성도 크게 향상되어 소장흡수가 빠르고 축수율이 커서 본 발명의 경구용 오메프라졸 코어 조성을 소화성 케암 치료제등 장용성제제로 널리 유용하게 사용할 수 있다.

이하, 본 발명을 실시예에 의거 상세히 설명하면 다음과 같다. 본 발명이 실시예에 의해 완성되는 것은 아니다.

[참고예 1]

수용액중 베타-시클로덱스트린 또는 그 유도체에 의한 오메프라졸의 안정성 향상

베타-시클로덱스트린(이하,  $\beta$ -CD로 함함) 및 그 유도체인 2-히드록시프로필-베타-시클로덱스트린(이하, HPCD로 함함), 디메릴-베타-시클로덱스트린(이하 DMCD로 함함)를 각각 pH 7.0 인산염 완충액을 써서 1× 1M 농도로 조제하고 각각 오메프라졸을 100ug/ml 농도로 혼합한 다음 37°C에 보관하면서 안정화 효과를 시험하여 그 결과를 다음 표 1에 나타내었다. 오메프라졸의 진존률은 경시적으로 측정하여 1차식에 따라 그 분해반감기( $t_{50}$ )와 저장수명( $t_{90}$ )을 구하였다.

[표 1]

베타-시클로덱스트린 유도체에 의한 오메프라졸의 안정화 효과

시클로덱스트린	$t_{50}$ (시간)	$t_{90}$ (시간)
비첨가	17.97	2.58
$\beta$ -CD	21.47	3.25
DMCD	31.96	4.81
HPCD	23.81	3.61

\*  $t_{50}$  : 오메프라졸 50%가 잔존하는 시간(50%가 분해되는 시간)

\*  $t_{90}$  : 오메프라졸 90%가 잔존하는 시간(10%가 분해되는 시간)

표 1에서와 같이 소장 pH 근처에서 오메프라졸의 안정성이  $\beta$ -CD, DMCD 및 HPCD의 첨가로 오메프로졸 단독인 경우와 비교하여 그 반감기가 각각 19.6%, 77.8% 및 32.5% 증가되었다. 이것은 오메프라졸이 소장에서 용융된 후 총수되기 전까지 장내에 체류하는 동안의 분해를 자연시킬 수 있음을 의미한다.

[참고예 2]

pH 7.0 인산염 완충액에서의  $\beta$ -CD 및 HPCD가 오메프라졸의 용해성에 미치는 영향을 시험하였다. 시험방법은 일정농도로 조제한  $\beta$ -CD 및 HPCD 용액 1ml에 오메프라졸을 과량 첨가하고 37°C의 항온진탕수육장치에서 48시간동안 격렬하게 진탕시키고 1시간 정차시킨후 0.45μm 멤브레인필터로 여과한 액을 고속액체 크로마토그래피로 분석하여 용해된 오메프라졸의 양을 산출하여 그 결과를 다음 표 2에 나타내었다.

[표 2]

베타-시클로덱스트린류에 의한 오메프라졸의 용해도 변화(pH 7.0)

첨가된 농도 ( $\times 10^{-3}$ M)	오메프라졸의 용해도( $\times 10^{-3}$ M)	
	$\beta$ -CD	HPCD
0	0.298	0.298
4	0.383	0.533
8	0.489	0.573
12	0.613	0.695
16	0.586	0.769
20	0.599	0.925

본 실험에서는 DMCD가 산업적인 용급이 불가능하므로 제외하였다. 오메프라졸의 용해도는 베타-시클로덱스트린류의 혼가로 높도 의존적으로 증대되었으며  $1.2 \times 10^{-4}$ M의  $\beta$ -CD 및 HPCD 존재하에서는 오메프라졸의 용해도가 각각 약 206 및 233% 증대되었다.

이러한 결과는 오메프라졸이 베타-시클로덱스트린류와 수용성 복합체를 형성한다는 것을 뒷받침하며 난용성인 오메프라졸에 대한 가용화 효과가 있음을 의미한다.

#### [참고예 3]

pH 10.0 분산형 원출액중  $\beta$ -CD 및 HPCD가 오메프라졸의 용해성에 미치는 영향을 검토하였다. 시험방법은 참고예 2와 동일한 방법으로 하여 그 결과를 다음 표 3에 나타내었다.

#### [표 3]

베타-시클로덱스트린류에 의한 오메프라졸의 용해도 변화(pH 10.0)

첨가제 농도 ( $\times 10^{-4}$ M)	오메프라졸의 용해도( $\times 10^{-4}$ M)	
	$\beta$ -CD	HPCD
0	10.09	10.49
4	10.73	10.46
8	11.77	12.45
12	12.26	12.97
16	13.53	13.16
20	14.06	13.35

pH 10에서도 베타-시클로덱스트린류에 의해 오메프라졸의 용해성이 살기 표 3에서와 같이 증가하였으며,  $1.2 \times 10^{-4}$ M의  $\beta$ -CD 및 HPCD의 존재로 오메프라졸의 용해도를 각각 2.16% 및 28.5% 향상시켰다.

이러한 결과는 오메프라졸의 해리가 증대된 알칼리영역에서도 오메프라졸과 시클로덱스트린류가 상호작용을 나타냄을 뒷받침한다. 이는 또한 알칼리매질에서도 고체분산체의 제조시 오메프라졸이 단분자적으로 분사됨을 의미한다.

#### [참고예 4]

pH에 따른 오메프라졸의 용해성 변화

여러 pH 용액을 오메프라졸의 용해성을 시험하였다. 시험방법은 각 pH 원총액에 오메프라졸을 과량 혼가하고 참고예 2와 같은 방법으로 시험하여 그 시험결과를 다음 표 4에 나타내었다.

#### [표 4]

pH에 따른 오메프라졸의 용해성

pH	오메프라졸의 용해성	
	μg/ml	용농도( $\times 10^{-4}$ )
7.0	102.9	0.3990
8.4	221.7	0.6446
9.0	221.6	0.3784
10.0	3,485.8	10.0900
11.0	1,727.4	5.0000
12.0	13,137.8	38.0241

오메프라졸의 용해성이 알칼리영역에서 크게 증가하여 특히 pH 12에서의 용해도가 큼을 알 수 있다.

#### [실시예 1~4]

오메프라졸과  $\beta$ -CD 및 그 유도체인 HPCD의 2성분 고체분산체와 알칼리 화합물을 첨가한 3성분계 고체분산체를 다음 표 5의 조성으로 제조하되 각 성분을 사용용매에 완전히 용해한 후 40°C의 회전식 갑암건조기에서 건조하고, 과상의 건조물을 분쇄하고 실리카겔 데시케이터에서 1일 건조하여 제조하였다.

#### [표 5]

##### 고체 분산체의 조성

항목	실험례 1	실험례 2	실험례 3	실험례 4
오메프라졸	100mg	100mg	100mg	100mg
수산화나트륨	11.6mg	11.6mg	-	-
포도당	-	-	35mg	35mg
$\beta$ -CD	35mg	-	35mg	-
HPCD	-	35mg	-	35mg
사용용매	여과용 경제수	여과용 경제수	여과용 경제수	여과용

#### [비교예 1~5]

오메프라졸의 안정화에 미치는 알칼리화제의 영향을 검토하기 위하여 오메프라졸과 알칼리화제와의 건고물, 단순 물리적 혼합물 및 오메프라졸만의 건고물을 다음 표 5의 조성으로 하여 상기 실험례 1과 같은 방법으로 제조하였다.

또, 종래기술에서 안정화제로 사용한 인산일수소나트륨과 오메프라졸을 80mesh 이하로 분쇄하고 1 : 1 총량비로 혼합하여 비교예 5의 건고물을 제조하였다.

#### [표 6]

##### 건고물의 조성

성분	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5
오데프라졸	100mg	100mg	100mg	100mg	100mg
수산화나트륨	11.6mg	-	-	-	-
트로에파민	-	35mg	-	-	-
일산인수소나트륨	-	에탄올	-	-	100mg
사용용액	에탄올 경제수	-	에탄올 경제수	에탄올	-

비교예 6, 7

#### [비교예 6~7]

오데프라졸과  $\beta$ -CD 또는 HPCD의 2성분 고체분산체를 다음 표 7의 조성으로 하여 제조하였다.

[표 7]

#### 2성분 고체분산체의 조성

성분	비교예 6	비교예 7
오데프라졸	100mg	100mg
$\beta$ -CD	329mg	-
HPCD	-	376mg
사용용액	에탄올 경제수	에탄올

#### [실험예 1]

상기 실시예 1~4와 비교예 1~7의 제제들을 대하여 40°C~75% RH 조건에 개방상태로 보존하면서 3주간 경시변화시험을 하였고, 그 결과는 다음 표 8과 같으며, 3성분계 고체분산체가 안정함을 알 수 있다.

[표 8]

#### 제제들의 40°C~75% RH에서의 변색 시험결과

제제류	번호	변색도			
		초기	1주	2주	3주
전	비교예 1	B	C	C	C
	비교예 2	C	D	D	D
	비교예 3	C	E	E	E
	비교예 4	E	E	B	E
	비교예 5	B	E	C	D
고	비교예 6	C	C	C	C
	비교예 7	C	D	D	D
분	실시예 1	A	A	A	A
	실시예 2	A	A	A	A
	실시예 3	A	A	A	A
	실시예 4	A	A	A	A

\* A : 백색 또는 변화 없음, B : 암은 유백색, C : 유백색, D : 암은 갈색, E : 갈색

#### [실험 예 2]

상기 실험에 1과 2에서 제조된 고체분산체와 상기 비교예 1, 2, 3, 5에서 제조된 건고물 및 비교예 6에서 제조된 고체분산체에 대하여 각각 80mesh체를 통과시키고 용출시험을 하였다. 용출시험 조건은 대한약전 일반시험법종 용출시험법에 따라 제2법(파동법)으로 실시하였고, 다만 시험용액은 대한약전 일반시험법종 봉해시험법의 제2액(pH 6.8) 500ml를, 파동 회전 수는 50rpm으로 하였다. 오메프라졸 20mg에 해당하는 양을 달아 용출시험기에 넣고 경시적으로 용출액을 위하여 0.45μm 멤브레인필터로 여과하고 고속액체 크로마토그라프법으로 분석하여 용출률을 구하였으며, 그 결과는 다음 표 8와 같다.

시험한 고체분산체는 모두가 같은 방법으로 처리하는 약물을 단독으로 사용한 것보다 현저한 용출증대율 나타내었다. 또 악불과  $\beta$ -CD와의 2성분계 고체분산체(비교예 6) 보다 알칼리가 함유된 3성분계 고체분산체(실험 예 1 및 2)가 급속한 용출증대율 나타내었다.

#### [표 9]

제제률의 용출 시험 결과

구 분	제제형	용 출 률 (%)				
		1분	3분	5분	10분	20분
비교예 1	건고물	90.05	92.33	97.00	97.05	97.80
비교예 2	건고물	20.08	35.26	44.50	53.77	67.47
비교예 3	건고물	7.55	7.58	10.80	19.01	32.05
비교예 4	건고물	9.56	17.55	26.75	45.80	62.43
비교예 5	고체분산체	46.53	62.35	69.52	73.84	90.10
실험 예 1	고체분산체	94.23	97.85	99.04	99.32	99.75
실험 예 2	고체분산체	96.75	99.05	99.81	99.89	99.78

\* 용출결과는 백분율(%)

따라서, 실험 예의 경우 상기의 표 8과 9에서 확인되는 바와 같이 안정성이나 용출률의 면에서 비교예에 비하여 월등히 우수함을 알 수 있다.

#### [제조 예 1]

##### 오메프라졸- $\beta$ -CD-트로메타민 고체분산체 및 물리적 혼합물을 제조

오메프라졸 100mg,  $\beta$ -CD 329mg를 달아 약물을 에탄올 10ml에 녹이고,  $\beta$ -CD는 정제수 15ml에 가온하여 녹이고 앙자를 총합한 후 트로메타민 35mg를 정제수 5ml에 녹여서 용합하였다. 이 혼합용액을 회전식 갑암건조기를 써서 중발건고하였다. 괴상의 건고물을 분쇄하고 실리카겔 데시케이터에서 1일 방치하여 고체분산체를 얻었다(제제률 1).

오메프라졸 100mg,  $\beta$ -CD 657.17mg, 트로메타민 35mg를 가지고 상기의 방법으로 하여 고체분산체를 얻었다(제제률 2).

평도로 제제률 1과 동일한 양의 세가지 성분을 달아 잘 혼합하여 물리적 혼합물을 얻었다(제제률 3). 또한 제제률 2와 동일한 양의 세가지 성분을 달아 잘 혼합하여 물리적 혼합물을 얻었다(제제률 4).

#### [제조 예 2]

### 오메프라졸-HPG-트리메타민 고체분산체 및 물리적 혼합물의 제조

오메프라졸 70mg, HPG 263.2mg를 달아 에탄올 또는 메탄올 20ml에 녹이고 트로메타민 25mg를 달아 함께 녹인 후 교반한다. 40°C에서 회전식 간합건조기를 써서 풍干건조하고 잔류물을 분쇄하여 실리카겔 대시케이터에서 1일 방치하여 고체분산체를 얻었다(제제물 5).

오메프라졸 70mg, HPG 567mg, 트로메타민 25mg를 가지고 상기의 방법으로 하여 고체분산체를 얻었다(제제물 6).

별도로 제제물 5와 동일한 양의 세가지 성분을 달아 잘 혼합하여 물리적 혼합물을 얻었다(제제물 7). 또한 제제물 6과 동일한 양의 세가지 성분을 달아 잘 혼합하여 물리적 혼합물을 얻었다(제제물 8).

#### [실험예 2]

상기 제조에 1과 2의 각 제제물의 대하여 40°C-75% RH 조건에 개방상태로 보존하면서 3주간 경시변화 시험을 행하였고, 그 결과는 다음 표 10과 같다.

[표 10]

제제물 1~8의 40°C-75% RH에서의 활성 변화

제제물	활성(%)	비고
1	98.22	
2	99.99	
3	98.00	
4	97.99	오메프라졸 단독은
5	99.93	92.48%
6	98.85	
7	98.12	
8	98.01	

상기 표 10에서 보면 약물 단독이 현저한 함량저하를 나타낸 반면 고체분산체나 물리적 혼합물의 경우는 β-CD 또는 HPG 모두 높은 잔존률을 보여 주었다.

그리고 제제물 2, 4, 6에 대하여 80mesh체를 통과시키고 상기 실험에 1의 용출시험과 동일한 방법으로 용출시험을 하였으며, 시험결과는 다음 표 11과 같다. 고체분산체가 약물 단독이나 물리적 혼합물보다 현저한 용출 증대를 나타내었다.

[표 11]

제제물의 용출시험

용출시간	제제물 2	제제물 4	제제물 6	오메프라졸
1분	89.16	54.48	90.02	-
3분	89.99	68.07	93.86	-
5분	95.29	79.02	97.90	10.81
10분	98.49	88.37	98.00	19.01
20분	99.56	90.41	99.68	31.91

\* - : 정량하지 않음 \* 용출결과는 백분율(%)

#### [제조예 9]

##### 오메프라졸- $\beta$ -CD-수산화나트륨 고체분산체 및 물리적 혼합물을 제조

다음 표 12의 처방으로 제조예 1의 방법에 따라 알칼리화제로 수산화나트륨을 사용하여 고체분산체 및 물리적 혼합물을 제조하였다.

#### [표 12]

##### 제제물의 조성

제제물	고체분산체				물리적 혼합물			
	1	2	3	4	5	6	7	8
오메프라졸	100	100	100	100	100	100	100	100
$\beta$ -CD	329	329	657	657	329	329	657	657
수산화나트륨	11.6	23.2	11.6	23.2	11.6	23.2	11.6	23.2

\* 단위 : mg

즉, 3성분의 구성률비(오메프라졸 :  $\beta$ -CD : 수산화나트륨)를 1:1:1, 1:1:2, 1:2:1, 1:2:2의 4종류의 비율로 하여서 고체분산체와 물리적 혼합물을 경우에 대해 각각 제조한 것이다.

#### [제조예 4]

##### 오메프라졸-HPCD-수산화나트륨 고체분산체 및 물리적 혼합물을 제조

다음 표 13의 처방으로 제조예 2의 방법에 따라 고체분산체 및 물리적 혼합물을 제조하였다. 다만 수산화나트륨을 용해하기 위하여 정제수 5ml를 추가하였다.

#### [표 13]

##### 제제물의 조성

제제물	고체분산체			
	9	10	11	12
오메프라졸	100	100	100	100
HPCD	376	376	376	376
수산화나트륨	11.6	23.2	11.6	23.2

즉, 3성분의 구성률비(오메프라졸 : HPCD : 수산화나트륨)를 1:1:1, 1:1:2의 비율로 하여서 각각 제조한 것이다.

#### [실험예 3]

제조예 3과 4의 제제물에 대하여 용출시험을 실시하여 각각의 제제물의 특성을 비교 평가하였다. 용출시험방법은 실험예 1의 방법과 동일하게 하여 그 결과는 다음 표 14에 나타내었다.

조성비율이 다른 여러 종류의 고체분산체(제제물 1~4, 제제물 9~10)가 모두 단순히 충합한 물리적 융합물(제제물 5~8, 제제물 11~12) 보다 높은 용출률을 나타낼 수 있다.

[표 14]

제제물 1~12의 용출시험결과

제제물	용 출 률 (%)				
	1분	3분	5분	10분	20분
제제물 1	84.45	94.93	92.23	91.81	92.32
제제물 2	94.40	98.11	95.14	94.83	94.81
제제물 3	82.81	98.80	97.97	99.05	99.00
제제물 4	90.75	92.00	95.46	99.30	99.62
제제물 5	27.86	42.50	44.63	54.36	63.10
제제물 6	48.52	55.25	58.58	63.28	70.63
제제물 7	35.16	44.35	52.23	59.80	64.79
제제물 8	37.31	45.81	48.66	57.14	66.28
제제물 9	98.01	99.98	98.80	99.97	99.54
제제물 10	97.97	98.03	99.87	99.34	99.87
제제물 11	38.18	43.04	48.13	56.20	65.46
제제물 12	58.92	61.44	64.27	71.29	74.37

[실현예 4]

제조에 3과 4의 제제물에 대하여 이들의 결시보존 안정성을 확장시키고자 방습제를 첨가하여 방습제의 첨가효과를 시험하였다.

제조에 3과 4의 제제물 1, 2, 3, 4, 9, 10에 방습제로 탄산마그네슘, 산화마그네슘을 제제물 1종량부일 때 각각 0.5종량부씩 첨가하고 굽임하게 충합하였다.

이 제제물을 순서대로 제제물 a, b, c, d, e, f로 명명하고 이 제제물의 결시변화시험과 용출시험을 하여 방습제 첨가의 안정화 효과와 용출률의 영향을 비교 평가하였다. 비교 대조군으로는 오메프라졸 단독의 오메프라졸 1종량부, 탄산마그네슘 0.5종량부 및 산화마그네슘 0.5 종량부의 융합물(오메프라졸+방습제로 첨합)을 준비하여 기준의 방법에 따라 제조한 것을 시험대상으로 하였다.

결시변화시험은 40°C, 40°C-75% RH, 60°C의 3조건에서 개방상태로 보존하면서 성상의 변화를 특징하였다. 방습제로 첨가한 탄산마그네슘의 배합비율의 범위를 결정하기 위하여 제조에 3의 제제물 2를 1종량부로 하고 여기에 탄산마그네슘 0.3종량부, 0.5종량부, 1종량부, 2종량부로 각각 융합하여 40°C-75% RH조건에서 개방상태로 보존하면서 결시변화를 시험하였다.

용출시험결과는 다음 표 15와 같으며, 이때의 용출시험방법은 상기 실현에 1과 동일한 방법으로 실시하였다.

[표 15]

제제물의 용출에 미치는 방습제의 영향

제제물	용출률(%)				
	1주	3주	5주	10주	19주
제제물 a	63.10	78.69	77.64	93.18	99.09
제제물 b	65.41	78.54	80.57	83.57	90.10
제제물 c	55.09	60.79	77.00	84.81	92.46
제제물 d	58.70	64.76	79.93	94.50	97.09
제제물 e	62.31	94.92	94.21	97.26	99.01
제제물 f	57.56	99.41	99.87	99.03	99.93
오메프라졸+방수제	10.26	13.18	16.51	29.31	44.20

3주 동안의 경시변색시험종 번색시험을 다룬 표 16과 같다.

[표 16]

방수제를 첨가한 제제물의 경시변색시험 결과

제제물	40°C			40°C-75% RH			60°C		
	1주	2주	3주	1주	2주	3주	1주	2주	3주
제제물 a	A	A	A	A	A	A	A	A	A
제제물 b	A	A	A	A	A	A	A'	A	A
제제물 c	A	A	A	A	A'	A	A	A	A
제제물 d	A	A	A	A	A	A	A	A	A
제제물 e	A	A	A	A	A	A	A	A	A
제제물 f	A	A	A	A	A	A	A	A	A
오메프라졸+방수제	A	C	C	C	D	E	B	C	D
탄산마그네슘 0.3	A	A	A	A	A	A	A	A	A
탄산마그네슘 0.5	A	A	A	A	A	A	A	A	A
탄산마그네슘 1.0	A	A	A	A	A	A	A	A	A
탄산마그네슘 2.0	A	A	A	A	A	A	A	A	A

\* A : 백색 또는 변화 없음, B : 약은 유백색, C : 유백색, D : 약은 갈색, E : 갈색

용출시험결과를 보면 산화마그네슘이나 탄산마그네슘이나 같은 방수제가 더 추가되더라도 용출률의 변화는 크게 변화되지 않았다. 이러한 결과는  $\beta$ -CD나 HPM와 같은 시클로트리스트린류와의 고체분산체에 산화마그네슘이나 탄산마그네슘이 같은 의약품 첨가물이 가해지더라도 용출률이 확보됨과 동시에 표 9에서와 같이 보존안정성이 증대됨을 나타낸다.

또한, 40°C-75% RH에서도 거의 변색을 나타내지 않은 절은 증례의 방법에서는 오메프라졸의 보존안정성을 확보하기 위해 함유수분을 1.5% 이하로 유지하여야 하는 점에 비하여 본 발명의 조성물을 보다 높은 함습조건에서도 안정하기 때문에 제제화가 용이할 뿐 아니라 경시안정성을 높일 수 있다.

[제조예 5]

증례의 기술로 제조한 경구용 오메프라졸의 코어 조성물과 비교하기 위하여 대한민국 특허공고 제91-4579호의 방법으로 오메프라졸 과립을 제조하였다. 또한 본 발명의 방법으로 제조한 고체분산체를 적당한 의약품 첨가물을 이용하여 과립을 제조하였다.

[비교과립 1]

오메프라졸 15g, 유당 119g, L-HPC 5g, 탄산마그네슘 15g을 혼합하고 하드록시프로필셀룰로오스 1g을 무수량 30g에 녹인 결합제로 반죽하여 과립을 제조하고 건조하였다.

#### [비교과립 2]

오메프라졸 20g, 라우릴황산나트륨 0.5g, 인산이수소나트륨 0.8g을 점제수 44g에 혼탁시키고 병도로 마니톨 162g, 무수유당 8g, 하드록시프로필셀룰로오스 6g, 미세결절상셀룰로오스 4g를 혼합한 것과 반죽하여 과립을 제조하고 건조하였다.

#### [비교과립 3]

본 발명으로 제조한 실시예 3의 제제를 2를 이용하였다. 제제를 2 90.5g(오메프라졸로서 20g), L-HPC 35g, 유당 24g, 탄산마그네슘 46g을 혼합하고 병도로 하드록시프로필셀룰로오스 5g을 무수량 50g에 녹인 결합제로 반죽하여 과립을 제조하고 건조하였다.

#### [실험 예 5]

상기 제조예 5의 방법으로 제조한 세가지 과립에 대하여 실험에 1의 방법과 동일하게 용출시험을 하였고 그 결과는 다음 표 17과 같다.

종래 기술의 방법으로 만든 과립들의 용출성보다 본 발명의 과립의 용출성이 현저히 높게 나타났다. 본 발명의 과립은 1분대에 약 90%가, 분대에는 거의 100%가 용출되었다.

이러한 결과는 본 발명의 고체분산체가 청구용 오메프라졸 코어의 속용용성을 확보할 수 있는 수단임을 증명해 주는 것이다.

#### [표 17]

비교과립의 용출률

비교과립	총 용 출 (%)				
	1분	3분	5분	10분	20분
1	26.71	44.31	47.94	65.52	80.45
2	48.87	66.61	73.00	83.51	89.76
3	87.48	94.47	99.01	98.96	99.61

또한 실험에 1과 같은 방법으로 경시변색시험을 하여 안정성을 비교하였고, 그 결과는 다음 표 18과 같다. 여러 보존조건에서 보관한 과립의 경시변색 특성은 본 발명의 조성물을 이용한 과립이 제조초기와 아무런 변화를 나타내지 않았다.

그러나 종래의 기술로 제조한 과립들은 40°C-75% RH에서 3주 후에 유백색-갈색으로 변색되었다.

#### [표 18]

비교과립의 경시 변색시험 결과

비교과립	40°C			40°C-75% RH			60°C		
	1주	2주	3주	1주	2주	3주	1주	2주	3주
1	A	A	B	C	C	C	A	B	C
2	A	B	C	C	D	E	A	C	D
3	A	A	B	A	B	C	A	B	C

\* A : 백색 또는 변화 없음, B : 얕은 유백색, C : 유백색, D : 얕은 갈색, E : 갈색

이상의 결과로 볼때 본 발명의 조성물은 경시보존 안정성과 용출성이 매우 높은 경구용 오메프라졸의 코어 조성물을 제공한다.

#### (57) 경구의 성분

청구항 1. 오메프라졸을 유효성분으로 하고, 여기에 안정화 성분으로 베타-시클로덱스트린을 혼합시켜서 경구용 오메프라졸을 약제의 코어 조성물을 제조함에 있어서, 유효성분인 오메프라졸에다 안정화 성분으로서 베타-시클로덱스트린 또는 그 유도체와 함께 수산화나트륨을 첨가 혼합시켜서 고체분산체로 제조함을 특징으로 하는 경구용 오메프라졸 약제의 코어 조성물을 제조하는 방법.

청구항 2. 제1항에 있어서, 베타-시클로덱스트린 유도체로는 하드독시프로필-베타-시클로덱스트린을 사용함을 특징으로 하는 경구용 오메프라졸 코어 조성물을 제조하는 방법.

청구항 3. 제1항에 있어서, 살기 베타-시클로덱스트린 또는 그 유도체는 오메프라졸 1몰에 대하여 0.5몰 내지 2몰로 첨가시킴을 특징으로 하는 경구용 오메프라졸 코어 조성물을 제조하는 방법.

청구항 4. 제1항에 있어서, 살기 알카리 화합물을 오메프라졸 1몰에 대하여 0.5몰 내지 2몰로 첨가시킴을 특징으로 하는 경구용 오메프라졸 코어 조성물을 제조하는 방법.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**